

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 53 756.2

Anmeldetag: 17. November 2003

Anmelder/Inhaber: Bio-Gate Bioinnovative Materials GmbH,
90411 Nürnberg/DE;
Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der
angewandten Forschung eV, 80686 München/DE.

Erstanmelder: Bio-Gate Bioinnovative Materials
GmbH, 28359 Bremen/DE

Bezeichnung: Schichtmaterial

IPC: C 09 D, A 01 N, A 01 L

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. Oktober 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Schmidt C.

Bremen
Patentanwälte
European Patent Attorneys
Dipl.-Ing. Günther Eisenführ
Dipl.-Ing. Dieter K. Speiser
Dr.-Ing. Werner W. Rabus
Dipl.-Ing. Jürgen Brügge
Dipl.-Ing. Jürgen Klinghardt
Dipl.-Ing. Klaus G. Göken
Jochen Ehlers
Dipl.-Ing. Mark Andres
Dipl.-Chem. Dr. Uwe Stilkenböhmer
Dipl.-Ing. Stephan Kock
Dipl.-Ing. Johannes M. B. Wasiljeff
Patentanwalt
Dipl.-biotechnol. Heiko Sendrowski

Rechtsanwälte
Ulrich H. Sander
Christian Spintig
Sabine Richter
Harald A. Förster

Postfach 10 60 78
D-28060 Bremen
Martinistrasse 24
D-28195 Bremen
Tel. +49-(0)421-3635 0
Fax +49-(0)421-3378 788 (G3)
Fax +49-(0)421-3288 631 (G4)
mail@eisenfuhr.com
http://www.eisenfuhr.com

Hamburg
Patentanwalt
European Patent Attorney
Dipl.-Phys. Frank Meier

Rechtsanwälte
Rainer Böhm
Nicol Ehlers, LL. M.

München
Patentanwälte
European Patent Attorneys
Dipl.-Phys. Heinz Nöth
Dipl.-Wirt.-Ing. Rainer Fritsche
Lbm.-Chem. Gabriele Leißler-Gerst
Dipl.-Ing. Olaf Ungerer
Patentanwalt
Dipl.-Chem. Dr. Peter Schuler

Berlin
Patentanwälte
European Patent Attorneys
Dipl.-Ing. Henning Christiansen
Dipl.-Ing. Joachim von Oppen
Dipl.-Ing. Jutta Kaden
Dipl.-Phys. Dr. Ludger Eckey

Alicante
European Trademark Attorney
Dipl.-Ing. Jürgen Klinghardt

Bremen, 17. November 2003
Unser Zeichen: BA 2785-01DE HSE/lib
Durchwahl: 0421/36.35 340

Anmelder/Inhaber: BIO-GATE BIOINNOVATIVE MATERIALS GMBH
Amtsaktenzeichen: Neuanmeldung

Bio-Gate Bioinnovative Materials GmbH
Wiener Straße 12, 28359 Bremen

Schichtmaterial

Die Erfindung betrifft ein antimikrobielles und nicht zytotoxisches Schichtmaterial und Verwendungen dieses Schichtmaterials.

Es besteht ein unablässiger Bedarf in vielfältigen Anwendungsgebieten, die Ansiedlung, die Vermehrung und das Überleben von Mikroorganismen, insbesondere Prokaryonten und Pilzen, zu steuern. Insbesondere ist es vielfach gewünscht, die Konzentration von Mikroorganismen auf einer bestimmten Fläche zu begrenzen oder diese Fläche gänzlich von Mikroorganismen - gegebenenfalls Mikroorganismen einer bestimmten Art oder Gattung - freizuhalten. Dieses Ziel wird insbesondere in im weitesten Sinne medizinischen, medizintechnischen oder hygienetechnischen Anwendungen angestrebt. Herkömmlicherweise werden deshalb beispielsweise im Bereich von Medizin- und Hygieneprodukten antimikrobiell wirksame Werkstoffe und Beschichtungen verwendet, beispielsweise silberbeschichtete Fäden für die Chirurgie (siehe S. Silver, FEMS Microbiology

Reviews (2003): 341 bis 353) oder kupferhaltige Antifoulinglacke. Als besonders wirksam haben sich dabei breitbandig wirksame Biozide und hierbei insbesondere anorganische Biozide wie beispielsweise Silber und dessen Ionen erwiesen. Das mit dem Biozid behandelte Material setzt dabei
5 im Laufe der Zeit das in ihm enthaltene Biozid frei und verringert oder verhindert vollständig die Ansiedlung oder Vermehrung von Mikroorganismen auf dem Material selbst, aber auch in seiner Umgebung.

Dabei ist häufig problematisch, dass die herkömmlichen antimikrobiell wirksamen Materialien anfänglich eine hohe Biozid-Konzentration freisetzen, so dass die Konzentration des freigesetzten Biozids nicht nur auf die zu bekämpfenden Mikroorganismen, sondern ungewollt auch auf höhere Zellen toxisch wirkt. Dies ist insbesondere bei Medizinprodukten wie Wundauflagen, Kathetern, Kontaktlinsen und Implantaten störend, da ein so behandeltes Medizinprodukt die Wundheilung verzögern und Gewebereizungen und
15 Allergien hervorrufen kann. Entsprechende Nachteile treten auch bei Biozid-freisetzenden Hygieneprodukten wie beispielsweise Binden, Tampons oder Windeln sowie bei der Herstellung und Verarbeitung von Lebensmitteln auf, insbesondere im Zusammenhang mit Biozid-freisetzenden Verpackungen sowie Biozid-freisetzenden Bauteilen zum Herstellen oder Verarbeiten von
20 Lebensmitteln. Darüber hinaus wird die antimikrobielle Wirkung durch Auslaugung des mit dem bioziden Wirkstoff versehenen Materials rasch erschöpft.

Zum Beheben dieser Nachteile wird gemäß der WO 03/024494 ein antimikrobieller Kleb- und Beschichtungsstoff vorgeschlagen, der metallische
25 Silber-Partikel mit einem Gehalt von weniger als 5 ppm an Silber-, Natrium- und Kalium-Ionen enthält, wobei es sich bei dem Kleb- und Beschichtungsstoff um ein synthetisch hergestelltes Material auf organischer Basis handelt, das im Allgemeinen nach der Verarbeitung aushärtet. Die Silber-Partikel sind dabei gleichmäßig im Kleb- und Beschichtungsstoff verteilt. Insbesondere soll
30 der Kleb- und Beschichtungsstoff ein Lack oder Klebstoff insbesondere auf

duro- oder thermoplastischer Basis sein. Nachteilig hieran ist jedoch, dass die Metallionenfreisetzungsrates nur schwer steuer- oder einstellbar ist.

Es war deshalb eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein möglichst einfach und kostengünstig herstellbares Schichtmaterial anzugeben, das antimikrobielle Eigenschaften besitzt, jedoch nicht zytotoxisch sein sollte. Dabei ist ein Schichtmaterial antimikrobiell, wenn es die Vermehrung von *Staphylococcus epidermidis* zumindest zehn Stunden lang hemmt, gemessen wie beschrieben in DE 197 58 598 A1. Ein Schichtmaterial ist ferner zytotoxisch, wenn es eine zytotoxische Wirkung wie in DIN-ISO 10993-5 beschrieben aufweist. Das Schichtmaterial sollte zudem eine möglichst langanhaltende antimikrobielle und nicht zytotoxische Wirkung besitzen. Es sollte möglichst universell einsetzbar sein und die Herstellung auch dünner Beschichtungen ermöglichen.

Erfindungsgemäß wird deshalb ein antimikrobielles und nicht zytotoxisches Schichtmaterial vorgeschlagen, umfassend

- a) eine Biozid-Schicht mit einem bioziden Wirkstoff und
- b) eine die Biozid-Schicht bedeckende Transportkontrollschicht mit einer Dicke und einer Porosität, die eingestellt sind, um den bioziden Wirkstoff aus der Biozid-Schicht durch die Transportkontrollschicht hindurch in einer antimikrobiellen und nicht zytotoxischen Menge abzugeben.

Gegenüber herkömmlichen antimikrobiellen Materialien ermöglicht es das erfindungsgemäße Schichtmaterial, gleichzeitig eine hohe Biozid-Konzentration im Schichtmaterial selbst vorzusehen, die normalerweise zytotoxisch wirken würde. Die Biozid-Schicht bildet gleichsam ein Depot des bioziden Wirkstoffs, um eine langanhaltende Abgabe des bioziden Wirkstoffs zu ermöglichen. Durch Vorsehen der Transportkontrollschicht die Konzentration des aus der Biozid-Schicht durch die Transportkontrollschicht hindurch abgegebenen bioziden Wirkstoffs zu begrenzen, so dass dieser nicht

mehr zytotoxisch, gleichzeitig jedoch auch noch immer antimikrobiell wirkt. Die Transportkontrollschicht hat somit eine steuernde und regulierende Funktion. Darüber hinaus kann die Transportkontrollschicht einen direkten Kontakt der Umgebung mit der Biozid-Schicht verhindern. Dadurch wird die Haltbarkeit des Schichtmaterials verbessert. Die Transportkontrollschicht kann auf beiden
5 Seiten oder nur auf einer Seite der Biozid-Schicht angeordnet sein. Letzteres ist insbesondere dann bevorzugt, wenn das erfindungsgemäße Schichtmaterial eine Beschichtung auf einem festen Körper bildet. In einem solchen Fall kann der mit dem erfindungsgemäßen Schichtmaterial beschichtete Körper die nicht von der Transportkontrollschicht bedeckte Seite der Biozid-Schicht bedecken.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist ein biozider Wirkstoff jede Substanz, die eine antimikrobielle Wirkung im oben beschriebenen Sinne entfalten kann (biozider Wirkstoff im engeren Sinne). Zu den bioziden Wirkstoffen werden
15 auch solche Stoffe gezählt, die durch Umwandlung den bioziden Wirkstoff im engeren Sinne in der Umgebung hervorbringen, in der ein jeweiliges Schichtmaterial bestimmungsgemäß verwendet werden soll. Ist beispielsweise der biozide Wirkstoff im engeren Sinne ein Metallion, insbesondere ein Silber-, Kupfer- und/oder Zink-Kation, so sind auch metallisches Silber, Kupfer bzw.
20 Zink und Legierungen, Komplexe und andere Substanzen biozide Wirkstoffe, aus denen die genannten Kationen in einem geeigneten Umfeld freigesetzt werden können, beispielsweise im Bereich einer Wunde.

Der Fachmann versteht, dass ein erfindungsgemäßes Schichtmaterial auch gegen andere Mikroorganismen und nicht oder nicht nur gegen
25 *Staphylococcus epidermidis* antimikrobiell wirksam sein kann. Die antimikrobielle Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Schichtmaterials im Hinblick auf andere Mikroorganismen wird entsprechend der DE 197 58 598 A1 mit dem jeweils zu untersuchenden Mikroorganismus anstelle von *Staphylococcus epidermidis* durchgeführt. Besonders bevorzugt sind solche
30 erfindungsgemäßen Schichtmaterialien, die, ohne zytotoxisch zu sein, antimikrobiell wirksam sind gegen einen oder mehrere der Mikroorganismen

der Gruppe *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Yersinia*, *Candida*.

Die Transportkontrollschicht des erfindungsgemäßen Schichtmaterials ist vorzugsweise so ausgebildet, dass sie eine Gasdurchlässigkeit für Sauerstoff (O_2) im Bereich von 100 bis 1000 ($cm^3 \text{ bar} / (\text{Tag } m^2)$) aufweist, vorzugsweise 600 bis 700 ($cm^3 \text{ bar} / (\text{Tag } m^2)$). Solche Transportkontrollschichten können besonders zweckmäßig durch Plasmapolymersation erzeugt werden. Anhand des soeben beschriebenen Gasdurchlässigkeitskriteriums kann der Fachmann unter Durchführung üblicher Routineversuche geeignete Ausgangsmaterialien und Parameter für die Herstellung einer entsprechenden Transportkontrollschicht ermitteln. Besonders bevorzugte Transportkontrollschichten sind im weiteren Verlauf dieser Beschreibung und in den Beispielen angegeben.

Besonderes bevorzugt sind solche erfindungsgemäßen Schichtmaterialien, bei denen der biozide Wirkstoff ein anorganisches Biozid ist. Solche bioziden Wirkstoffe sind gewöhnlich preiswert, leicht erhältlich und leicht zu verarbeiten. Der biozide Wirkstoff kann durch verschiedene Verfahren vorgelegt werden, insbesondere kann er auf einer Oberfläche aufgebracht werden, die mit einem erfindungsgemäßen Schichtmaterial beschichtet werden soll. Zum Aufbringen eines anorganischen bioziden Wirkstoffs besonders geeignet sind Vakuumverdampfen, Sputtern und chemical vapor deposition.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Schichtmaterials ist der biozide Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Silber, Kupfer und Zink, deren Ionen und deren Metallkomplexe oder eine Mischung oder Legierung dieser Elemente. Diese bioziden Wirkstoffe wirken gegen eine Vielzahl verschiedener Mikroorganismen und greifen auf zahlreiche Weisen in deren Stoffwechsel ein. Dementsprechend kommt es bei Verwendung dieser bioziden Wirkstoffe

seltener zur Resistenzbildung bei Bakterien als bei Verwendung spezifisch wirkender organischer Biozide, insbesondere Antibiotika.

Als besonders vorteilhaft hat sich dabei ein solches erfindungsgemäßes Schichtmaterial herausgestellt, bei dem der biozide Wirkstoff Silber, ein Silber-
5 Kation oder ein Silber- bzw. Silberkation-freisetzender Komplex oder eine solche Legierung ist. Insbesondere metallisches Silber ist leicht verarbeitbar und in hoher Qualität zu einem verhältnismäßig geringem Preis erhältlich, so dass auch das erfindungsgemäße Schichtmaterial wiederum verhältnismäßig preiswert hergestellt werden kann.

10 Zweckmäßigerweise liegt der biozide Wirkstoff im erfindungsgemäßen Schichtmaterial in körniger Form vor, wobei eine mittlere Korngröße der Primärpartikel von 5 bis 100 nm bevorzugt ist. Solche feinen Pulver biozider Wirkstoffe lassen sich insbesondere für anorganische Biozide, und hierbei insbesondere für Silber, aber auch für Kupfer und Zink, sowie Mischungen,
15 Komplexe und Legierungen der drei genannten Metalle leicht herstellen. Aufgrund der geringen mittleren Korngröße besitzt der biozide Wirkstoff eine hohe spezifische Oberfläche, so dass er insbesondere durch Diffusion gut aus der Biozid-Schicht heraus abgegeben werden kann. Ferner ist vorteilhaft, dass aufgrund der hohen spezifischen Oberfläche eine chemische Inaktivierung des körnigen Wirkstoffs, wie sie beispielsweise in Wundumgebungen gelegentlich
20 zu besorgen ist, gewöhnlich nur einen Teil der Oberfläche betrifft, so dass eine Abgabe des bioziden Wirkstoff aus der Biozid-Schicht heraus auch unter widrigen Bedingungen ermöglicht wird. Als besonders vorteilhaft haben sich solche erfindungsgemäßen Schichtmaterialien erwiesen, bei denen die
25 mittlere Korngröße des bioziden Wirkstoffs 5 bis 50 nm, vorzugsweise 5 bis 20 nm. Wenn der biozide Wirkstoff Silber oder eine Silber-Legierung ist, so spricht man bei diesen Korngrößenverteilungen auch von nanoskaligem (nano scale) Silber bzw. einer nanoskaligen Silber-Legierung.

Die Biozid-Schicht kann, je nach Anwendungsbereich, eine Dicke von
30 zumindest 1 nm, und vorzugsweise nicht mehr als 1 mm besitzen. Bei

Verwendung körniger biozider Wirkstoffe ist die Biozid-Schicht zumindest so dick wie der körnige Wirkstoff. Vorzugsweise beträgt die Dicke der Biozid-Schicht zumindest 5 nm bis 100 nm, wobei besonders Schichtdicken von 10 nm bis 50 nm bevorzugt werden, insbesondere wenn der biozide Wirkstoff Silber, Kupfer und/oder Zink bzw. deren Ionen, Metallkomplexe oder eine Mischung oder Legierung dieser Elemente ist. Es hat sich gezeigt, dass in einem erfindungsgemäßen Schichtmaterial bereits derartig geringe Schichtdicken eines bioziden Wirkstoffs (insbesondere eines bioziden Wirkstoffs enthaltend nanoskaliges Silber) ausreichend sind, um eine antimikrobielle, nicht cytotoxische Wirkung dauerhaft erreichen zu können.

Ferner ist ein erfindungsgemäßes Schichtmaterial bevorzugt, bei der die Biozid-Schicht ferner umfasst: Gold, Platin, Palladium, Iridium, Zinn, Antimon, deren Ionen, deren Metallkomplexe, oder eine Mischung oder Legierung des bioziden Wirkstoffs mit einem oder mehreren dieser Elemente. Der Zusatz der genannten Elemente zum bioziden Wirkstoff erhöht und/oder verlängert die antimikrobielle Wirksamkeit. Die genannten Elemente liegen vorzugsweise in kationischer Form gebunden in Ionenaustauschern, in Form eines Komplexes oder als Salz, vorzugsweise einer polymeren Carbonsäure, vor.

Darüber hinaus ist ein erfindungsgemäßes Schichtmaterial bevorzugt, bei dem die Transportkontrollschicht ein Grundmaterial besitzt, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

- a) einem organischen Grundmaterial, insbesondere einem Plasmapolymer, einem Sol-Gel, einem Lack, und einem silikonisierten Grundmaterial, oder
- b) einem anorganischen Grundmaterial, insbesondere SiO_2 und SiC , einem Metalloxid, insbesondere TiO_2 und Al_2O_3 , und einem nicht-bioziden Metall, insbesondere Titan oder medizinischem Edelstahl.

Es versteht sich dabei, dass das Grundmaterial eine Dicke und Porosität besitzt, um eine Abgabe des bioziden Wirkstoffs durch die Transportkontrollschicht hindurch in einer Konzentration zu ermöglichen, bei der der so abgegebene biozide Wirkstoff antimikrobiell und nicht cytotoxisch wirken kann. Hierbei ist besonders bevorzugt, wenn das Grundmaterial mikroporös ist. Insbesondere zum Herstellen dünner Schichten ist es bevorzugt, die Transportkontrollschicht durch Plasma-Polymerisationsverfahren oder durch Aufputtern herzustellen. Auf diese Weise können sehr dünne Transportkontrollschichten hergestellt werden, durch die biozide Wirkstoffe, wie beispielsweise atomares oder kationisches Silber diffundieren und dem Schichtmaterial seine antimikrobielle, nicht cytotoxische Wirkung verleihen können.

Die Transportkontrollschicht wird vorzugsweise so hergestellt, dass ihre Schichtdicke, Dichte, ihr Feuchtigkeitsaufnahmevermögen, ihre Diffusionsdichtigkeit gegen Wasserdampf, ihre chemische Zusammensetzung und ihre Vernetzungsstruktur eine Abgabe des bioziden Wirkstoffs durch die Transportkontrollschicht hindurch ermöglicht, so dass der so abgegebene biozide Wirkstoff antimikrobiell und nicht cyclotoxisch wirken kann. Dient beispielsweise eine plasmapolymere Schicht als Transportkontrollschicht, so ist diese vorzugsweise stark vernetzt und besitzt eine hohe Diffusionsdichtigkeit gegen Wasserdampf sowie ein geringes Feuchtigkeitsaufnahmevermögen. Eine derartige Transportkontrollschicht benötigt nur eine sehr geringe Schichtdicke, um noch eine ausreichende antimikrobielle, aber noch nicht cytotoxische Wirksamkeit des bioziden Wirkstoffs zu gewährleisten.

Besonders bevorzugt ist ein solches erfindungsgemäßes Schichtmaterial, bei dem die Transportkontrollschicht einen Siliciumanteil von 20 bis 60 %, einen Kohlenstoffanteil von 10 bis 30 % und einen Sauerstoffanteil von 30 bis 50 % besitzt. Es versteht sich dabei, dass die Anteile so aufeinander abgestimmt sein müssen, dass sie insgesamt nicht mehr als 100 % ergeben. Die Anteile werden dabei durch X-ray Photoelectron-Spektroskopie (XPS) ermittelt; dabei

bleiben Elemente bei der Bestimmung des Silicium-, Kohlenstoff- und Sauerstoffanteils außer Betracht, die beispielsweise wie Wasserstoff nicht durch XPS-Analyse bestimmt werden können: Es können also neben Silicium, Kohlenstoff und Sauerstoff noch weitere Elemente in der Transportkontrollschicht vorhanden sein (nämlich solche, die durch XPS nicht nachgewiesen werden können), ohne dass diese weiteren Elemente bei der Bestimmung des Silicium-, Kohlenstoff- und Sauerstoffanteils berücksichtigt würden. Der Silicium-, Kohlenstoff- und Sauerstoffanteil wird in Atomprozent bzw. Molprozent der durch XPS-Analyse nachweisbaren Elemente angegeben.

Die Transportkontrollschicht eines erfindungsgemäßen Schichtmaterials hat vorzugsweise eine mittlere Dicke von 5 nm bis 500 nm. Insbesondere bei Verwendung einer plasmapolymeren Transportkontrollschicht ist es jedoch bevorzugt, wenn die Transportkontrollschicht eine Dicke von 5 bis 200 nm, vorzugsweise 10 bis 100 nm besitzt. Bei diesen Schichtdicken lassen sich insbesondere mit durch Plasmapolymersation hergestellte Transportkontrollschichten hervorragende antimikrobielle und nicht cytotoxische Schichtmaterialien herstellen. Gleichzeitig sind diese Transportkontrollschichten sehr dünn, so dass sie optisch kaum auffallen oder sogar transparent sein können.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Biozid-Schicht und Transportkontrollschicht ein beides gemeinsames Grundmaterial besitzen. Auf diese Weise ist es insbesondere möglich, zunächst einen bioziden Wirkstoff (insbesondere Silber, Kupfer und/oder Zink) in vorzugsweise nanoskaliger Form vorzulegen und anschließend durch Auftragen des Grundmaterials der Transportkontrollschicht in einem einzigen weiteren Arbeitsschritt das erfindungsgemäße Schichtmaterial herzustellen und dabei den bioziden Wirkstoff in diesem Schichtmaterial einzubetten.

Das Grundmaterial der Transportkontrollschicht kann ferner so ausgewählt werden, dass die Transportkontrollschicht außer der Eigenschaft, die Abgabe

des bioziden Wirkstoffs durch die Transportkontrollschicht hindurch zu ermöglichen, weitere und vorteilhafte Eigenschaften besitzt. Insbesondere kann die Transportkontrollschicht durch geeignete Wahl des Grundmaterials oder durch weitere Maßnahmen transparent, hydrophil, hydrophob und/oder
5 (auch für Bakterien) nicht-haftend sein.

Die Biozid-Schicht und auch das erfindungsgemäße Schichtmaterial insgesamt können in beliebiger Form vorliegen. Insbesondere kann die Biozid-Schicht und das erfindungsgemäße Schichtmaterial eine Beschichtung auf einem festen Körper bilden, beispielsweise auf einer Faser, auf einer Metall-,
10 Kunststoff- und/oder Glas-Oberfläche. Die Biozid-Schicht und das erfindungsgemäße Schichtmaterial können aber auch eine Beschichtung auf Partikeln bilden.

Bei Verwendung von Silber (insbesondere nanoskaligem Silber) als bioziden Wirkstoff beträgt der Silbergehalt des erfindungsgemäßen Schichtmaterials
15 vorzugsweise 1 bis 100 ppm. Es sich überraschenderweise gezeigt, dass in einem erfindungsgemäßen Schichtmaterial festes Silber bereits in den angegebenen Mengen eine ausreichend antimikrobielle Wirkung entfalten kann.

Erfindungsgemäß ist das zuvor beschriebene Schichtmaterial einschließlich
20 seiner Ausführungsformen verwendbar zum Herstellen einer antimikrobiellen und nicht zytotoxischen Beschichtung auf einem festen Körper. Insbesondere ist es verwendbar zum Herstellen einer antimikrobiellen und nicht zytotoxischen Beschichtung auf einem Medizinprodukt, insbesondere einem Katheter, einer Wundauflage, einer Kontaktlinse, einem Implantat, einem
25 medizinischen Nagel und/oder Schraube, Knochenfixationsnagel, einem medizinischen Instrument, oder auf einem Hygieneprodukt, insbesondere einer Binde, einem Tampon oder einer Windel, oder auf einer Verpackung eines Medizin- oder Hygieneproduktes, oder auf einem Bauteil zum Herstellen oder Verarbeiten von Lebensmitteln oder auf einem sonstigen Produkt, bei
30 dem es eine besondere Hygiene erforderlich ist. Wie eingangs geschildert

besteht insbesondere im Bereich der Medizin- und Hygieneprodukte ein Bedarf an antimikrobiellen und gleichzeitig nicht cytotoxischen Produkten. Durch Versehen herkömmlicher Produkte mit einem erfindungsgemäßen Schichtmaterial - beispielsweise in Form einer Beschichtung mit dem Schichtmaterial - kann dieser Bedarf besonders einfach gestillt werden.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand bevorzugter Ausführungsformen näher beschrieben. Dabei zeigen:

Figur 1: Einen Querschnitt eines antimikrobiellen und nicht zytotoxischen Schichtmaterials,

Figur 2: Einen zeitlichen Verlauf des bakteriellen Bewuchses verschiedener Polyuretan-Oberflächen.

Beispiel 1: Herstellen eines erfindungsgemäßen Schichtmaterials

Ein festes Substrat, das mit einem erfindungsgemäßen antimikrobiellen und nicht cytotoxischem Schichtmaterial versehen werden soll, wird in einem ersten Beschichtungsschritt mit einer Schicht porösen, nanoskaligen Silbers überzogen. Hierzu wird unter einer Schutzgasatmosphäre von z.B. Argon bei etwa 10 mbar Arbeitsdruck metallisches Silber verdampft. Dabei wird auf dem Substrat eine Silberschicht (Biozid-Schicht) erzeugt, die aus einzelnen oder untereinander verketteten Silberpartikeln besteht. Die mittlere Primärpartikelgröße der Silberpartikel beträgt etwa 10 bis 20 nm. Die Dicke der Silberschicht (Biozid-Schicht) beträgt etwa 20 nm.

In einem zweiten Beschichtungsschritt wird eine Plasmapolymerschicht mit Hexamethyldisiloxan (HMDSO) als Precursor aufgebracht. Die Plasmapolymersation wird bei einem Arbeitsdruck von 0,07 mbar mit einem Arbeitsgas aus 95 % O₂ und 5 % HMDSO durchgeführt. Nach 45 Sekunden der so durchgeführten Plasmapolymersation ist die Silberschicht mit einer 45 nm dicken und stark hydrophilen Plasmapolymerschicht

(Transportkontrollschicht) versehen. Die Oberflächenenergie der Beschichtung beträgt dabei 105 mN/m.

Auf diese Weise können insbesondere Medizinprodukte wie Wundauflagen und Katheter mit einem erfindungsgemäßen Schichtmaterial beschichtet werden.

Beispiel 2: Herstellen eines erfindungsgemäßen Schichtmaterials unter Verwendung einer Haftvermittlungsschicht

Ein mit einem erfindungsgemäßen Schichtmaterial zu versehenes Substrat wird in einem ersten Bearbeitungsschritt mit einem Titandioxidfilm durch Plasmapolymerisation versehen. Als Precursor wird Titanetraisisopropoxyd im Gemisch mit Sauerstoff verwendet. Die Polymerisationszeit beträgt fünf Minuten. Es entsteht eine 25 nm dicke, gut haftende TiO_2 -Film.

In einem zweiten Beschichtungsschritt wird eine dünne metallische Silberschicht im Ultrahochvakuum auf den TiO_2 -Film aufgedampft. Während des Aufdampfens beträgt der Prozessdruck 10^{-4} mbar. Die Verdampfung wird so durchgeführt, dass eine Silberschicht (Biozid-Schicht) von 10 bis 20 nm Dicke auf dem TiO_2 -Film abgeschieden wird.

In einem dritten Beschichtungsschritt wird ein Plasmapolymerfilm (Transportkontrollschicht) auf die Silberschicht aufgetragen. Die Plasmapolymerisation wird wie in Beispiel 1 beschrieben durchgeführt. Es entsteht eine 45 nm dicke und stark hydrophile Plasmapolymereschicht.

Mit dem erfindungsgemäßen Schichtmaterial sind folgende Materialien besonders gut zu versehen: Metalle, insbesondere Titan und (ggf. medizinischer) Edelstahl, Kunststoffe, insbesondere Polyurethan, und Cellulose, insbesondere Wundauflagen und Cellulosevliese.

Beispiel 3: Auftragen einer Transportkontrollschicht auf einen bioziden Festkörper

Auf einer massiven Kupferschicht wird durch Plasmapolymerisation wie in Beispiel 1 beschrieben ein Plasmapolymerfilm als Transportkontrollschicht abgeschieden. Im Unterschied zu Beispiel 1 wurde die Plasmabeschichtung 5 450 Sekunden lang durchgeführt. Die so hergestellte Transportkontrollschicht besitzt eine Dicke von 100 nm. Es entsteht ein erfindungsgemäßes Schichtmaterial, wobei die Biozid-Schicht die ursprüngliche, massive Kupferschicht ist.

10 Beispiel 4: Untersuchen eines gemäß Beispiel 1 hergestellten erfindungsgemäßen Schichtmaterials

Die Oberfläche der Transportkontrollschicht besitzt laut XPS-Analyse einen Siliciumanteil von 36,6 %, einen Kohlenstoffanteil von 24 % und einen Sauerstoffanteil von 39,4 %. Der Wasserstoffanteil kann mittels XPS-Analyse 15 nicht bestimmt werden. Das Infrarotspektrum des Schichtmaterials zeigt noch einen geringen Anteil an Methylgruppen. Die Transportkontrollschicht ist somit zwar hauptsächlich anorganisch, besitzt jedoch noch eine geringe Konzentration organischer Gruppen.

Das Konzentrationsverhältnis zwischen Silicium und Silber des 20 erfindungsgemäßen Schichtmaterials beträgt laut Energy-Disperse-X-ray-Analyse etwa 10:1. Bezogen auf alle chemischen Elemente (ohne Wasserstoff), die das erfindungsgemäße Schichtmaterial aufbauen, liegt der Silberanteil unter 3 Gew.-%.

Das Silber ist im erfindungsgemäßen Schichtmaterial nicht homogen verteilt. 25 Figur 1 zeigt schematisch, dass in den vom Substrat abgewandten, äußeren 40 bis 50 nm des Schichtmaterials nur ein sehr geringer Silberanteil vorliegt. Unter dieser äußeren 40 bis 50 nm dicken Schicht (Transportkontrollschicht) befindet sich eine nanoskaliges Silber-enthaltende Schicht von ca. 20 nm

Dicke (Biozid-Schicht), die neben Silber auch die übrigen Elemente des Grundmaterials der Transportkontrollschicht enthält. Das nanoskalige Silber ist daher in das Grundmaterial der Transportkontrollschicht als Biozid-Schicht eingebettet.

5 Figur 2 zeigt einen Nachweis der antimikrobiellen Wirkung einer gemäß Beispiel 1 mit einem erfindungsgemäßen Schichtmaterial versehenen Polyurethan-Oberfläche im Vergleich zu einer unbehandelten Polyurethan-Oberfläche. Die antimikrobielle Wirkung wurde wie in der DE 197 58 598 A1 beschrieben mit *Staphylococcus epidermidis* geprüft. Figur 2 zeigt die
10 Entwicklung der optischen Dichte und damit der Bakterienzahl über einen Zeitraum von 24 Stunden. Die linke Teilfigur zeigt die Entwicklung eines bakteriellen Bewuchses einer unbehandelten Polyurethan-Oberfläche. Die mittlere und die rechte Teilfigur zeigen jeweils die Entwicklungen bakteriellen Bewuchses von mit unterschiedlichen erfindungsgemäßen Schichtmaterialien
15 beschichteten Polyurethan-Oberflächen.

Es ist zu erkennen, dass auf der unbehandelten Polyurethan-Oberfläche innerhalb kürzester Zeit ein bakterielles Wachstum stattfindet, während auf dem erfindungsgemäßen Schichtmaterial innerhalb des dargestellten Zeitraums keine Vermehrung der bakteriellen Zellzahl stattfindet (rechte
20 Teilfigur), oder ein deutlich verzögertes bakterielles Wachstum stattfindet (mittlere Teilfigur). Das erfindungsgemäße Schichtmaterial ist demnach antimikrobiell. Es ist zudem gemäß DIN-ISO10993-5 nicht zytotoxisch (hierzu keine Figur).

Ansprüche

1. Antimikrobielles und nicht zytotoxisches Schichtmaterial, umfassend
 - a) eine Biozid-Schicht mit einem bioziden Wirkstoff, und
 - b) eine die Biozid-Schicht bedeckende Transportkontrollschicht mit einer
- 5 Dicke und einer Porosität, die eingestellt sind, um den bioziden Wirkstoff aus der Biozid-Schicht durch die Transportkontrollschicht hindurch in einer antimikrobiellen und nicht zytotoxischen Menge abzugeben.
- 10 2. Schichtmaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Transportkontrollschicht eine Gasdurchlässigkeit für Sauerstoff (O_2) aufweist die im Bereich von 100 bis 1000 (cm^3 bar) / (Tag m^2), vorzugsweise im Bereich von 500 bis 700 (cm^3 bar) / (Tag m^2) liegt.
- 15 3. Schichtmaterial nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei der biozide Wirkstoff ein anorganisches Biozid ist.
- 20 4. Schichtmaterial nach Anspruch 3, wobei der biozide Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Silber, Kupfer und Zink, deren Ionen und deren Metallkomplexe, oder einer Mischung oder Legierung umfassend zwei oder mehr dieser Elemente.
- 5 5. Schichtmaterial nach einem der Ansprüche 3 oder 4, wobei der biozide Wirkstoff eine mittlere Korngröße von 5 bis 100 nm hat.
- 25 6. Schichtmaterial nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Biozid-Schicht ferner umfasst: Gold, Platin, Palladium, Iridium, Zinn, Antimon, deren Ionen, deren Metallkomplexe, oder eine Legierung des bioziden Wirkstoffs mit einem oder mehreren dieser Elemente.
- 30 7. Schichtmaterial nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Transportkontrollschicht ein Grundmaterial besitzt, dass ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

- a) einem organischen Grundmaterial, insbesondere einem Plasmapolymer, einem Sol-Gel, einem Lack, und einem silikonisierten Grundmaterial, oder
- b) einem anorganischen Grundmaterial, insbesondere SiO_2 und SiC ,
5 einem Metalloxid, insbesondere TiO_2 und Al_2O_3 , und einem nichtbioziden Metall, insbesondere Titan oder medizinischem Edelstahl.
8. Schichtmaterial nach Anspruch 7, wobei die Transportkontrollschicht einen Silizium-Anteil von 20 bis 60 %, einen Kohlenstoffanteil von 10 bis 30 %
10 und einen Sauerstoffanteil von 30 bis 50 % besitzt.
9. Schichtmaterial nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Biozid-Schicht eine mittlere Dicke von 5 bis 100 nm hat.
- 15 10. Schichtmaterial nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Transportkontrollschicht eine mittlere Dicke von 5 bis 500 nm hat.
11. Verwendung eines Schichtmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zum Herstellen einer antimikrobiellen und nicht zytotoxischen Beschichtung
20 auf einem festen Körper.
12. Verwendung eines Schichtmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zum Herstellen einer antimikrobiellen und nicht zytotoxischen Beschichtung auf einem Medizinprodukt, insbesondere einem Katheter, einer Wundauflage,
25 einer Kontaktlinse, einem Implantat, einem medizinischen Nagel und/oder Schraube, Knochenfixationsnagel, einem medizinischen Instrument, oder auf einem Hygieneprodukt, insbesondere auf einer Binde oder Windel, oder auf einer Verpackung eines Medizin- oder Hygieneproduktes, oder auf einem Bauteil zum Herstellen oder Verarbeiten von Lebensmitteln oder auf einem
30 sonstigen Produkt, bei dem es eine besondere Hygiene erforderlich ist.
13. Verwendung einer Transportkontrollschicht mit einer Gasdurchlässigkeit für Sauerstoff (O_2) im Bereich von 100 bis 1000 ($\text{cm}^3 \text{ bar}$) /

(Tag m²), vorzugsweise im Bereich von 500 bis 700 (cm³ bar) / (Tag m²) zum Herstellen eines Schichtmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 10.

- 5 14. Verwendung einer Transportkontrollschicht mit einer Gasdurchlässigkeit für Sauerstoff (O₂) im Bereich von 100 bis 1000 (cm³ bar) / (Tag m²), vorzugsweise im Bereich von 500 bis 700 (cm³ bar) / (Tag m²), zum Bedecken und/oder Einschließen eines bioziden Wirkstoffs, um dessen Abgabe durch die Transportkontrollschicht hindurch in einer antimikrobiellen und nicht zytotoxischen Menge zu ermöglichen.

10

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein antimikrobielles und nicht cytotoxisches Schichtmaterial sowie Verwendungen dieses Schichtmaterials.

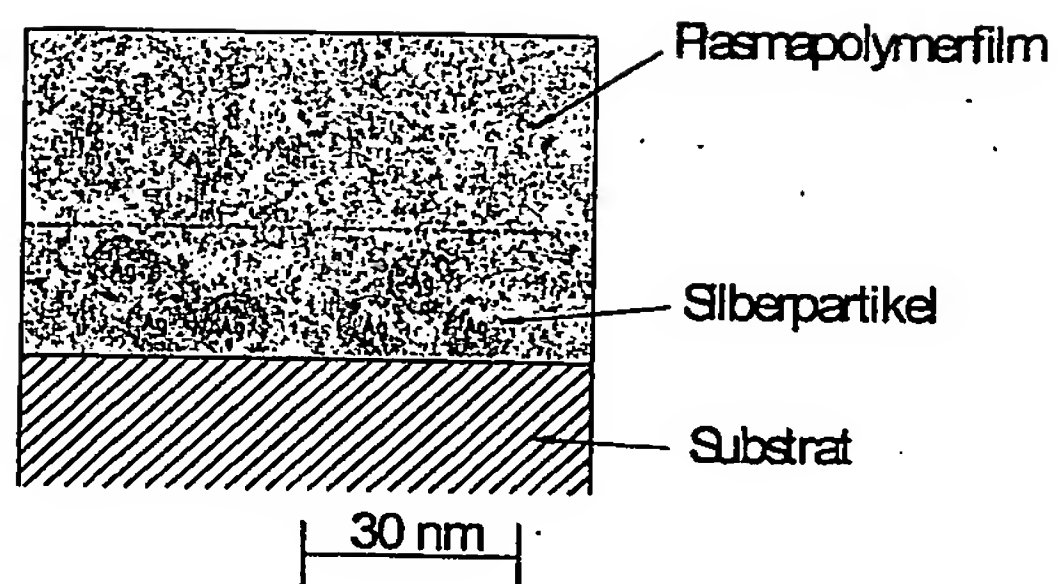


Fig. 1

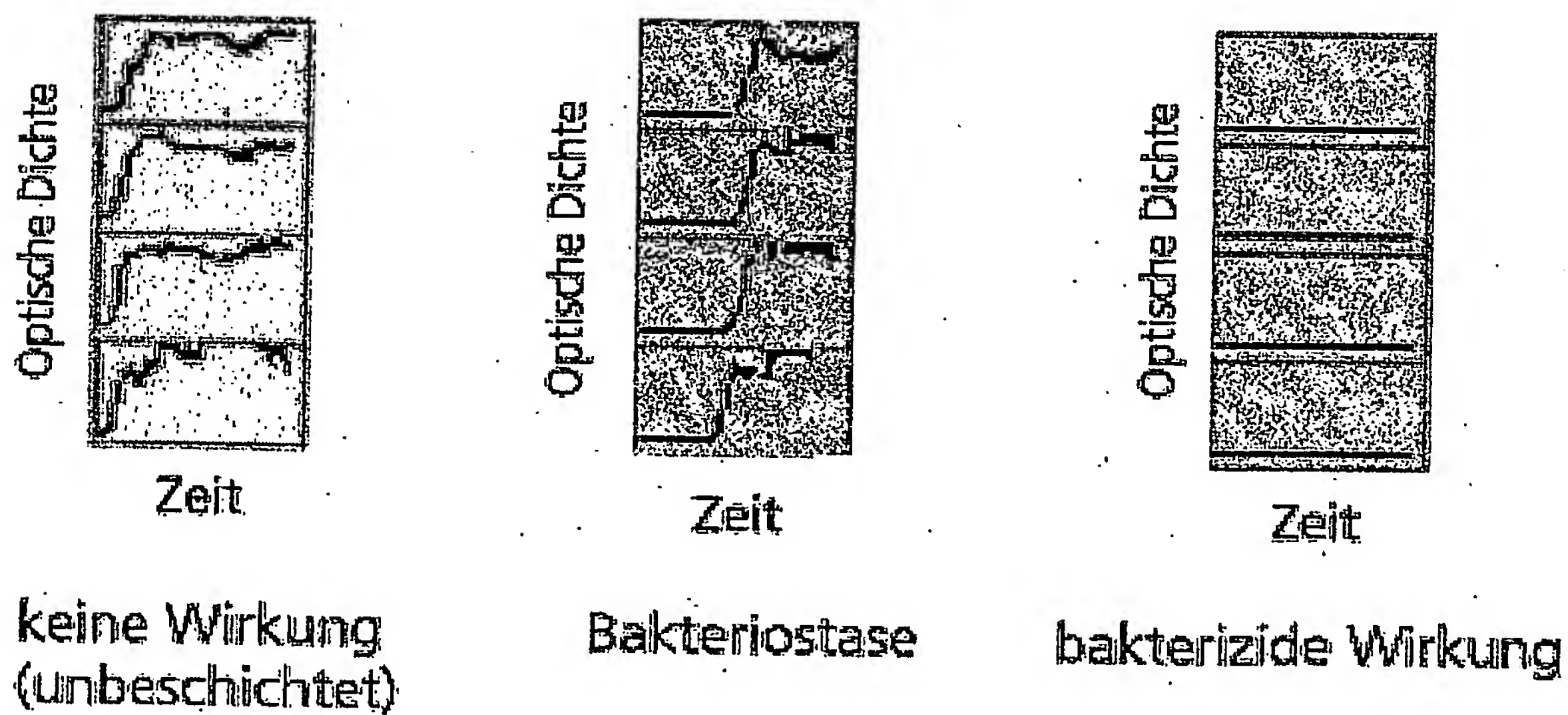


Fig. 2

BEST AVAILABLE COPY

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/013030

International filing date: 17 November 2004 (17.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 103 53 756.2
Filing date: 17 November 2003 (17.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 18 February 2005 (18.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse